

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
28 de Julio de 2005 (28.07.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/068429 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 213/74, A61K 31/14, A61P 31/00, 33/00, 35/00

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2005/070002

(22) Fecha de presentación internacional:
11 de Enero de 2005 (11.01.2005)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200400072 14 de Enero de 2004 (14.01.2004) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS** [ES/ES]; C/ SERRANO, 117, E-28006 MADRID (ES). **UNIVERSIDAD DE GRANADA** [ES/ES]; Cuesta del Hospicio s/n, Complejo Administrativo Triunfo, Pabellón N° 1, E-18071 GRANADA (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **LACAL SANJUAN, Juan Carlos** [ES/ES]; Inst. de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Arturo Duperier, 4, E-28029 MADRID (ES). **CAMPOS ROSA, Joaquín** [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE GRANADA, Cuesta del Hospicio

s/n, Complejo Administrativo Triunfo, Pabellón N° 1, E-18071 GRANADA (ES). **GALLO MEZA, Miguel Ángel** [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE GRANADA, Cuesta del Hospicio s/n, Complejo Administrativo Triunfo, Pabellón N° 1, E-18071 GRANADA (ES). **ESPINOSA UBEDA, Antonio** [ES/ES]; UNIVERSIDAD DE GRANADA, Cuesta del Hospicio s/n, Complejo Administrativo Triunfo, Pabellón N° 1, E-18071 GRANADA (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

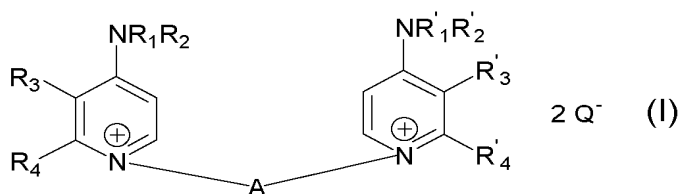
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: DERIVATIVES OF PYRIDINE AND QUINOLINE

(54) Título: DERIVADOS DE PIRIDINIO Y QUINOLINIO



and to some intermediates resulting from said method.

(57) Resumen: La invención proporciona compuestos de fórmula I que bloquean la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias o producidas por virus y hongos en animales, incluyendo los seres humanos; así como un método para la preparación de los compuestos de la invención, y ciertos intermedios de dicho método.

(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula I, which block the biosynthesis of phosphorylcholine by selectively blocking the choline kinase enzyme in tumour cells or in cells affected by parasitic infection and which, as a result, can be used in the treatment of tumours and parasitic diseases or diseases caused by viruses and fungi in animals including humans. The invention also relates to a method of preparing the aforementioned compounds

WO 2005/068429 A1



*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

TÍTULO

DERIVADOS DE PIRIDINIO Y QUINOLINIO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se relaciona, en general, con compuestos que bloquean la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria y que, consecuentemente, encuentran aplicación en el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias o producidas por virus, bacterias y hongos en
10 animales, incluyendo los seres humanos; así como con un método para la preparación de los compuestos de la invención, y ciertos intermedios de dicho método.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La colina quinasa es la primera enzima de la ruta de Kennedy o de síntesis de fosfatidilcolina (PC), y fosforila la colina a fosforilcolina (PCho) utilizando adenosina 5'-trifosfato (ATP) como dador de grupos fosfato [Kent, C. *Prog. Lipid Res.*, **29**, 87-105 (1990); Kennedy, E. P. *Fed. Proc.*, **20**, 934-940 (1961)]. Los genes *ras* constituyen una familia de los denominados oncogenes,
20 que han sido ampliamente estudiados pues están activados en un 25-30% de todos los tumores humanos y en algunos de ellos en un 90% [Bos, J.L. *Cancer Res* **49**, 4682-4689 (1989); Kiaris, H., Spandidos, D. A. *Int. J. Oncol.*, 413-421 (1995)]. Las proteínas Ras juegan un papel fundamental en la transmisión de señales intracelulares por su implicación en la regulación de la proliferación
25 celular, la diferenciación terminal y la senescencia [Abdellatif, M., MacLellan, W. R.; Schneider, M. D. *J. Biol. Chem.*, **269**, 15423-15426 (1994); Wiesmüller, L., Wittinghofer, F. *Cell Signal.*, **6**, 247-267 (1994); Barbacid, M. *Eur. J. Clin. Invest.*, **20**, 225-235 (1990); Hahn & Weinberg *Nat. Rev. Cancer*, 2: 331 (2002); Wright & Shay *Nat. Biotech*, 20: 682 (2002); Drayton & Peters *Curr. Op. Gen.*
30 *Dev*, 12:98 (2002)]. La transformación mediada por diversos oncogenes, entre los que destacan los oncogenes *ras*, induce niveles elevados de actividad colina quinasa, resultando en un incremento anormal en los niveles intracelulares de su producto, PCho [Lacal et al., *Nature* 330, 269-272 (1987);

Lacal J.C. *Mol. Cell. Biol.* 10, 333-340 (1990); Teegarden, D., Taparowsky, E. J., Kent, C. *J. Biol. Chem.* **265**, 6042-6047 (1990); Ratnam, S.; Kent, C. *Arch. Biochem. Biophys.* **323**, 313-322 (1995); Ramírez de Molina, A., Rodríguez-González, A., Peñalva, V., Lucas, L., Lacal, J. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **285**, 873-879 (2001); Ramírez de Molina, A., Peñalva, V.; Lucas, L., Lacal, J. C. *Oncogene* **21**, 937-946 (2002)]. Hechos complementarios apoyan el papel de la ChoK en la generación de tumores humanos, ya que estudios que utilizan técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) han demostrado niveles elevados de *PCho* en tejidos tumorales humanos con respecto a normales, que incluyen, entre otros, tumores de mama, colon, pulmón y de próstata [Ruiz-Cabello, J., Cohen, J. S. *NMR Biomed.* **5**, 226-233 (1992); de Certaines, J. D., Larsen, V. A., Podo, F., Carpinelli, G., Briot, O., Henriksen, O. *NMR Biomed.* **6**, 345-365 (1993); Smith, T. A. D., Bush, C., Jameson, C., Titley, J. C., Leach, M. O., Wilman, D. E. V., McCready, V. R. *NMR Biomed.* **6**, 318-323 (1993)]. Es de conocimiento común que *ras* es uno de los oncogenes más profundamente estudiados en carcinogénesis humana y que la inhibición de la ChoK ha demostrado ser una nueva y eficaz estrategia antitumoral en células transformadas por oncogenes [Cuadrado, A., Carnero, A., Dolfi, F., Jiménez, B., Lacal, J. C. *Oncogene*, **8**, 2959-2968 (1993); Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. Lacal, J. C. *J. Cell Biochem.*, **57**, 141-149 (1995); Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, **15**, 2289-2301 (1997)]. Estas primeras observaciones fueron más tarde extrapoladas *in vivo* en ratones desnudos [Hernández-Alcoceba, R., Fernández, F., Lacal, J. C. *Cancer Res.* **59**, 3112-3118 (1999)]. La investigación sobre inhibidores de ChoK ha identificado al Hemicolinio-3 (HC-3) como un relativamente potente y selectivo bloqueante [Cuadrado A., Carnero A., Dolfi F., Jiménez B. and Lacal J.C. *Oncogene* 8, 2959-2968 (1993); Jiménez B., del Peso L., Montaner S., Esteve P. and Lacal J.C. *J. Cell Biochem.* 57, 141-149 (1995); Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, **15**, 2289-2301 (1997)]. Este homólogo de colina con una estructura bifenílica se ha utilizado para el diseño de nuevos fármacos antitumorales. Debido a que el HC-3 es un potente paralizante respiratorio, no

es un buen candidato para su utilización en clínica. La síntesis de algunos derivados se ha basado en modificaciones estructurales del HC-3 que mejoran la actividad inhibitoria ChoK y que suprimen sus efectos tóxicos. Se ha correlacionado el efecto inhibitorio que producen compuestos simétricos bis-

5 cuaternizados sobre la proliferación con la capacidad de inhibir la producción de PCho en células enteras [Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, **15**, 2289-2301 (1997) y ES 2 117 950]. Cuando el resto de 1,2-etilén-*p*-(bibencildimetil-diilo) se utilizó como espaciador entre las dos cabezas

10 catiónicas de piridinius sustituidos en posición 4 [Campos, J., Núñez, M. C., Rodríguez, V., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **10**, 767-770 (2000)], las estructuras se evaluaron por su capacidad para inhibir a la ChoK aislada (en condiciones *ex vivo*) [Lacal J.C. *IDrugs* 4: 419-426 (2001)]. El grupo 4-NR₂ proporcionó una contribución notable y se propuso [Campos, J.,

15 Núñez, M. C., Rodríguez, V., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **10**, 767-770 (2000)] que el papel de este grupo es electrónico, via deslocalización de la carga positiva. Se ha publicado el aumento de actividad de la ChoK en diversos carcinomas de mama humanos [Ramírez de Molina, A., Gutiérrez, R., Ramos, M. A., Silva, J. M., Silva, J., Sánchez, J. J., Bonilla, F.,

20 Lacal, J. C. *Oncogene* **21**, 4317-4322 (2002)]. Recientemente se ha comunicado que la alteración de la ChoK es un acontecimiento frecuente en algunos tumores humanos tales como los de pulmón, colorrectales y de próstata [Ramírez de Molina, A., Rodríguez-González, A., Gutiérrez, R., Martínez-Piñero, L., Sánchez, J. J., Bonilla, F., Rosell, R., Lacal, J. C. *Biochem.*

25 *Biophys. Res. Commun.* **296**, 580-583 (2002)].

Los derivados de piridinio bis-cuaternizados descritos en el estado de la técnica, y en particular por la patente ES 2 117 950, presentan, sin embargo, niveles elevados de toxicidad, que limitan su aplicación terapéutica extendida.

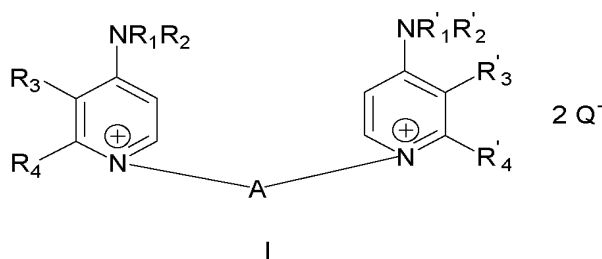
30 Existe por tanto en el estado de la técnica la necesidad de desarrollar compuestos que presenten actividad bloqueante de la biosíntesis de fosforil colina en células tumorales o en procesos producidos por infección parasitaria,

viral, bacteriana o fúngica y que, al mismo tiempo, presenten niveles bajos de toxicidad.

Los autores de la presente invención han descubierto, tras laboriosa investigación, que determinadas modificaciones en la estructura de los compuestos descritos en el estado de la técnica, y en particular en la patente ES 2 117 950, tienen inesperada y sorprendentemente por consecuencia una apreciable disminución en los niveles de toxicidad de dichos compuestos del estado de la técnica.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Por consiguiente, la invención proporciona en su primer objeto una familia de compuestos que presentan la fórmula I,



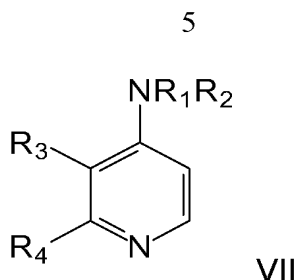
cuya estructura se caracteriza por presentar dos grupos N-arilo-aminopiridinio unidos por un espaciador. Los compuestos de esta familia, además de actuar como bloqueantes de la biosíntesis de fosforilcolina, mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o potencialmente en procesos producidos por infección parasitaria, viral, bacteriana o fúngica, presentan niveles bajos de toxicidad.

En un segundo objeto, la invención proporciona el empleo de los compuestos de fórmula I en medicina.

Un objeto adicional de la invención consiste en proporcionar formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I.

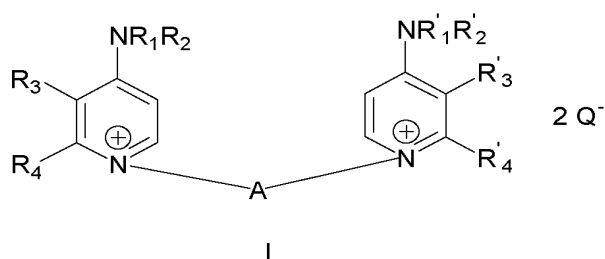
La invención proporciona, en otro objeto, un método para la preparación de los compuestos de fórmula I.

Finalmente, la invención proporciona los compuestos de fórmula VII que participan como compuestos de partida en el método para la preparación de los compuestos de fórmula I.



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En su primer objeto la invención proporciona una familia de compuestos
5 que responden a la fórmula general I:



donde,

- Q^- representa la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente apropiado;
- 10 R_1 y R'_1 representan, independientemente uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo o alcoxilo;
- R_2 y R'_2 representan, independientemente uno del otro, un radical arilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino o alcoxilo;
- 15 R_3 y R'_3 representan, independientemente uno del otro, bien un radical seleccionado del grupo formado por H, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoxilo y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con R_4 y R'_4 respectivamente, e
- 20 independientemente los unos de los otros, un radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino o alcoxilo;
- R_4 y R'_4 representan, independientemente uno del otro, bien un radical
- 25 seleccionado del grupo formado por H, y C_{1-6} alquilo

6

opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con R_3 y R'_3 respectivamente, e independientemente los unos de los otros, un radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino o alcoxilo; y

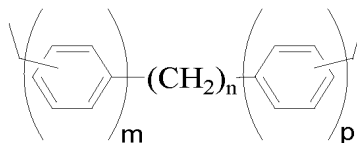
5 A representa un grupo espaciador.

Los compuestos pertenecientes a esta familia, además de actuar como bloqueantes de la biosíntesis de fosforilcolina mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria, se caracterizan por presentar niveles de toxicidad inferiores a los presentados por compuestos de estructura semejante conocidos en el estado de la técnica. Esta característica de los compuestos de la invención queda demostrada en los ejemplos que se muestran más adelante.

15

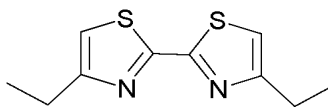
A luz de la presente invención, se entiende por grupo espaciador "A" cualquier estructura orgánica divalente que actúe como nexo de unión entre los dos grupos piridinio presentes en la estructura definida por la fórmula I. En una realización particular de la invención, el espaciador A presenta una estructura según una de las fórmulas II, III, IV V y VI. Estas fórmulas representan radicales; en ellas, la línea — en los extremos representa un enlace, y no un grupo metilo.

20



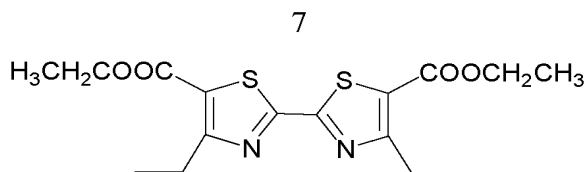
II

25 donde m, n y p representan números enteros que pueden tener los siguientes valores: $m = 0, 1$; $n = 0, 1-10$; $p = 0, 1$; con la condición que m, n y p no tomen el valor de cero al mismo tiempo.

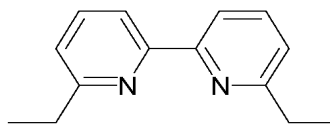


III

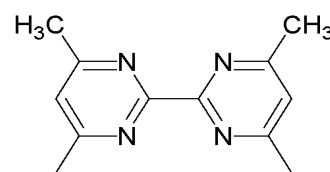
30



IV



V



VI

5

Según la presente invención, los radicales R_1 y R'_1 , R_2 y R'_2 , así como
 10 R_3 y R_4 , R'_3 y R'_4 pueden representar radicales diferentes o radicales iguales, dando lugar a compuestos asimétricos o simétricos.

En una realización particular de la invención, los radicales R_2 y R'_2 representan, independientemente uno del otro, un radical fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino y alcoxilo.
 15 En otra realización particular de la invención, los radicales R_1 y R'_1 representan un radical metilo, mientras que los radicales R_2 y R'_2 representan independientemente uno del otro un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno. En una tercera realización particular, tanto los radicales R_3 y R_4 como los radicales R'_3 y R'_4 representan conjuntamente, si
 20 bien independientemente los unos de los otros, un radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno.

Los compuestos preferidos de la invención se muestran en la siguiente tabla I:

8

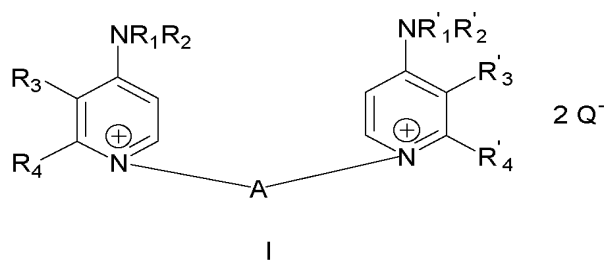


Tabla I

Nº	R ₃ , R ₄ *	NR ₁ R ₂	A	Código
1	H, H			ACG560B
2	H, H			ACG416B
3	H, H			ACG548B
4	H, H			ACG604A
5	-(CH=CH) ₂ -			RSM964A
6	-C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM820C
7	-(CH=CH) ₂ -			RSM932A
8	C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM824B
9	-(CH=CH) ₂ -			RSM936A
10	-C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM828B

*R₃ y R₄ pueden significar bien cada uno un hidrógeno o bien ambos formar un único radical.

Finalmente, en una realización preferida de la invención, la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente apropiado Q representa Br (bromuro) ó F₆P (hexafluorofosfato).

Los compuestos de la invención ejercen un efecto selectivo sobre rutas
5 de señalización necesarias para la transformación por determinados oncogenes, que no afectan a las células normales con la misma intensidad y, por tanto, dejan margen suficiente a una mayor eficacia en el tratamiento antitumoral.

Por otra parte, los ensayos biológicos realizados por los autores de la
10 invención permiten extender este tipo de actividad a la antiviral, antiparasitaria y antifúngica, debido a que es conocido que algunos parásitos, como Plasmodium falciparum o Tripanosoma cruci, algunos virus como adenovirus, bacterias como Streptococcus pneumoniae y hongos como Candida albicans, requieren la ruta metabólica de síntesis de fosfatidilcolina a través de la colina
15 quinasa para completar sus ciclos infectivos en humanos y animales. En este sentido, los antecedentes en bibliografía apoyan el papel de la ChoK en el metabolismo intracelular de determinados nucleósidos en células Hep-G2 [Martin, L. T.; Faraj, A.; Schinazi, R. F.; Gosselin, G.; Mathe, C.; Imbach, J.-L.; Sommadossi, J.-P. *Biochemical Pharmacology*, **53**, 75-87 (1997)], la utilización
20 de la ChoK como marcador enzimático en enfermedades parasitarias [Wunderlich, F.; Helwig, M.; Schillinger, G.; Vial, H.; Philippot, J.; Speth, V. *Molecular and Biochemical Parasitology*, **23**, 103-115 (1987); Ancelin, M. L.; Vial, H. J. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Lipids and Lipid Metabolism*, **875**, 52-58 (1986)], y la participación de la Chok en la biosíntesis de
25 importantes fosfolípidos en virus [Balakivera L., Schoen G., Thouvenin E., Chroboczek J. *J. Virol.* **77**:4858-4866 (2003)], bacterias [Whiting GC, Gillespie SH. *FEMS Microbiol Lett.* 138:141-145 (1996)] y hongos [Mago N, Khuller GK. *J Med Vet Mycol.* 28:355-362 (1990)]; Mago N, Khuller GK. *J Med Vet Mycol.* 28:355-362 (1990)]. Todos estos estudios apoyan que la inhibición de la ChoK
30 podría tener importantes consecuencias terapéuticas en la curación de las enfermedades anteriormente referidas.

Consecuentemente, en un segundo objeto, la invención proporciona el empleo de los compuestos de fórmula I en medicina. Concretamente, se reivindican los compuestos de fórmula I para su uso en medicina. En una realización particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula I para el tratamiento del cáncer, preferentemente del cáncer de mama, pulmón, colorectal y de páncreas. En otra realización particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula I para el tratamiento de enfermedades víricas, preferiblemente las producidas por Adenovirus; así como para el tratamiento antiparasitario, preferiblemente las producidas por Plasmodium o Tripanosoma; antibacteriano, preferiblemente producidas por Streptococcus; y antifúngico, preferiblemente las producidas por Candida.

Por otra parte, se reivindica el empleo de un compuesto de fórmula I en la elaboración de un medicamento. En una realización particular, el compuesto de fórmula I se emplea en la elaboración de un medicamento para el cáncer, preferentemente del cáncer de mama, pulmón, colorectal y de páncreas. En otra realización particular, el compuesto de fórmula I se emplea en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades víricas, preferiblemente las producidas por Adenovirus; así como en la elaboración de un medicamento para el tratamiento antiparasitario, preferiblemente las producidas por Plasmodium o Tripanosoma; en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades bacterianas, preferiblemente las producidas por Streptococcus, y en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades fúngicas, preferiblemente las producidas por Candida.

25

En su tercer objeto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula I. Dichas formulaciones farmacéuticas pueden contener uno o más excipientes y/o sustancias transportadoras. Además dichas formulaciones puede contener cualquier otro ingrediente activo que inhiba la función de la enzima colina quinasa.

Los excipientes, sustancias transportadoras y sustancias auxiliares tienen que ser farmacéuticamente y farmacológicamente tolerables, de modo

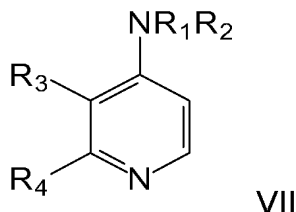
que puedan ser combinados con otros componentes de la formulación o preparación y no ejerzan efectos adversos en el organismo tratado. Las composiciones farmacéuticas o formulaciones incluyen aquellas que son adecuadas para la administración oral o parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), aunque la mejor vía de administración depende del estado del paciente. Las formulaciones pueden ser en forma de dosis sencillas. Las formulaciones se preparan de acuerdo con métodos conocidos en el campo de la farmacología. Las cantidades de sustancias activas para administrarse pueden variar en función de las particularidades de la terapia.

La invención también proporciona un método para la preparación de los compuestos de fórmula I. En función de si el compuesto de fórmula I presenta grupos aminopiridinio iguales o diferentes, este objeto de la invención presenta dos realizaciones diferentes.

a) Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I en los que los grupos aminopiridinio son iguales: El procedimiento comprende hacer reaccionar el derivado heterocíclico correspondiente de fórmula VII y el derivado dihalogenado AX_2 (donde X representa al átomo de halógeno: Cl, Br o I) en cantidades molares 2:1 en un disolvente orgánico. La reacción tiene lugar preferentemente en butanona, en tubo cerrado y a una temperatura de 90 a 110°C.

b) Procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I en los que los grupos aminopiridinio son diferentes: El procedimiento comprende hacer reaccionar el derivado heterocíclico correspondiente de fórmula VII y el derivado dihalogenado AX_2 (donde X representa al átomo de halógeno: Cl, Br o I) en una relación molar 1:1 en un disolvente orgánico, para rendir un producto monocuaternizado, que se hace reaccionar de nuevo con otra molécula distinta de derivado heterocíclico, en una relación molar 1:1, utilizando otro disolvente orgánico más polar que el primero con objeto de que se pueda disolver la sal monocuaternizada formada previamente. La primera etapa de la reacción tiene lugar preferentemente en butanona, en tubo cerrado y a una temperatura de 90 a 110 °C; mientras que la segunda se realiza preferentemente en etanol en tubo cerrado y a una temperatura de 90 a 110 °C.

Finalmente, la invención proporciona en su último objeto los compuestos de fórmula VII que participan como compuestos de partida en el método para la preparación de los compuestos de fórmula I.



5 donde,

R₁ representa un radical seleccionado del grupo formado por H y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo o alcoxilo;

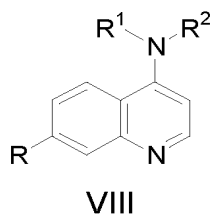
10 R₂ representa un radical arilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, amino o alcoxilo;

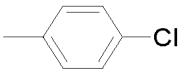

R₃ representa bien un radical seleccionado del grupo formado por H, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoxilo y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con R₄ un radical –CH=CH–CH=CH– opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,

15 C₁₋₆, alquilo, amino o alcoxilo;

R₄ representa bien un radical seleccionado del grupo formado por H, y C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con R₃ un radical
 20 –CH=CH–CH=CH– opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C₁₋₆ alquilo, amino o alcoxilo.

Entre los compuestos preferidos de entre los compuestos de fórmula VII
 25 se encuentran los compuestos de fórmula VIII:



Compuesto	R ¹	R ²	R
A	Me		H
B	Me		Cl

Los siguientes ejemplos se presentan como ilustración de la presente invención:

5 EJEMPLOS

EJEMPLOS PREPARATIVOS

Compuesto 1 (código ACG560B): Dibromuro de 1,1'-(benceno-1,3-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino) piridinio].

La mezcla de 4-(4-cloro-*N*-metilanilino)piridina (125 mg, 0,57 mmol) y el
 10 1,3-bis(bromometil)benceno (75 mg, 0,28 mmol) en butanone seca (40 mL) se calentó en un tubo cerrado a 100 °C durante 144 h. Tras filtración y lavado riguroso con butanona, EtOAc y Et₂O, el compuesto 1 se obtuvo puro como sólido blanco (125,2 mg, 62,7%); p. f.: 197-198 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (d, 4H, H-2,6_{pir}, *J* = 6,6); 7,64 (d, 4H, H-3,5_{anil}, *J* = 8,6); 7,57 (s, 1H, H-2_{Ph}); 7,45 (d, 5H, H-2,6_{anil} y H-5_{Ph}, *J* = 8,6); 7,37 (d, 2H, H-4,6_{Ph}, *J* = 7,7);
 15 6,95 (sa, 4H, H-3,5_{pir}); 5,49 (s, 4H, CH₂N⁺); 3,46 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,20 (C-4_{pir}); 142,75 (C-2,6_{pir}); 141,96 (C-1_{anil}); 136,18 (C-1,3_{Ph}); 132,78 (C-4_{anil}); 130,50 (C-3,5_{anil}); 129,73 (C-5_{Ph}); 128,37 (C-2,6_{anil}); 128,18 (C-4,6_{Ph}); 127,89 (C-2_{Ph}); 109,15 (C-3,5_{pir}); 59,16 (CH₂N⁺); 41,42 (Me).
 20 HRMS (m/z): Calcd. para C₃₂H₃₀N₄Cl₂Br (M – Br)⁺ 619,1031; encontrado: 619,1031. Análisis para C₃₂H₃₀N₄Cl₂Br₂·1H₂O. Calcd.: C 53,43; H 4,56; N 7,63%. Encontrado: C 53,14; H 4,48; N 7,79%.

Compuesto 2 (código ACG416B): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-diilmetilén)bis[4-(*N*-metilanilino)piridinio].

La mezcla de 4-(*N*-metilanilino)piridina (216 mg, 1,17 mmol) y el 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (200 mg, 0,58 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 24 h. Tras filtración y lavado profundo

con butanona, el producto sólido se purificó por recristalización de MeOH y el residuo se trituró con Et₂O. El compuesto 2 se obtuvo como sólido blanco (294 mg, 71,5%); p. f.: 124-125 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (sa, 4H, H-2,6_{pir}); 7,84 (s, 2H, H-2_{Ph}); 7,67 (d, 2H, H-6_{Ph}, *J* = 7,7); 7,56 (t, 4H, H-3,5_{anil}, *J* = 7,6); 7,50-7,44 (m, 4H, H-5_{Ph} y H-4_{anil}); 7,39 (d, 2H, H-4_{Ph}, *J* = 7,7); 7,33 (d, 4H, H-2,6_{anil}, *J* = 7,5); 6,95 (sa, 4H, H-3,5_{pir}); 5,47 (s, 4H, CH₂N⁺); 3,51 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 158,48 (C-4_{pir}); 144,82 (C-1_{anil}); 143,80 (C-2,6_{pir}); 142,60 (C-1_{Ph}); 136,82 (C-3_{Ph}); 132,01 (C-3,5_{anil}); 131,14 (C-5_{Ph}); 130,12 (C-4_{anil}); 128,99 (C-4_{Ph}); 128,82 (C-6_{Ph}); 128,58 (C-2_{Ph}); 127,52 (C-2,6_{anil}); 110,29 (C-3,5_{pir}); 61,97 (CH₂N⁺); 41,42 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C₃₈H₃₆N₄Br (M – Br)⁺ 627,2123; encontrado: 627,2122. Análisis para C₃₈H₃₆N₄Br₂·2,5H₂O. Calcd.: C 60,56; H 5,48; N 7,43%. Encontrado: C 60,70; H 5,83; N 7,20%.

Compuesto 3 (código ACG548B): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino)piridinio].

La mezcla de 4-(4-cloro-*N*-metilanilino)piridina (235 mg, 1,07 mmol) y el 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (183 mg, 0,53 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 24 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona y CHCl₃, el producto sólido se purificó por recristalización de MeOH, tras añadir Et₂O hasta turbidez. El compuesto 3 se obtuvo como sólido blanco (205 mg, 49,7%); p. f.: 279-280 °C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, 4H, H-2,6_{pir}, *J* = 6,5); 7,88 (s, 2H, H-2_{Ph}); 7,67 (d, 2H, H-6_{Ph}, *J* = 7,7); 7,61 (d, 4H, H-3,5_{anil}, *J* = 8,6); 7,51 (t, 2H, H-5_{Ph}, *J* = 7,7); 7,42 (d, 6H, H-4_{Ph} y H-2,6_{anil}, *J* = 8,6); 6,99 (sa, 4H, H-3,5_{pir}); 5,51 (s, 4H, CH₂N⁺); 3,43 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,20 (C-4_{pir}); 142,72 (C-2,6_{pir}); 142,05 (C-1_{anil}); 140,01 (C-1_{Ph}); 136,20 (C-3_{Ph}); 132,79 (C-4_{anil}); 130,53 (C-3,5_{anil}); 129,73 (C-5_{Ph}); 128,47 (C-2,6_{anil}); 127,51 (C-4_{Ph}); 127,14 (C-6_{Ph}); 127,04 (C-2_{Ph}); 109,20 (C-3,5_{pir}); 59,55 (CH₂N⁺); 40,73 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C₃₈H₃₄N₄Cl₂Br (M – Br)⁺ 695,1344; encontrado: 695,1344. Análisis para C₃₈H₃₄N₄Cl₂Br₂·1,2H₂O. Calcd.: C 57,12; H 4,59; N 7,01%. Encontrado: C 57,55; H 4,99; N 6,97%.

Compuesto 4 (código ACG604A): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-diilmetilén)bis[4-(3,5-dicloro-*N*-metilanilino)piridinio].

La mezcla de 4-(3,5-dicloro-*N*-metilanilino)piridina (200 mg, 0,80 mmol) y el 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (136 mg, 0,40 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona y Et₂O, el compuesto 4 se obtuvo puro como sólido blanco (270 mg, 79,7%); p. f.: 312-313 °C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,63 (d, 4H, H-2,₆pir, *J* = 7,1); 7,92 (s, 2H, H-2_{Ph}); 7,75 (s, 2H, H-4_{anil}); 7,70 (d, 2H, H-6_{Ph}, *J* = 7,6); 7,62 (d, 4H, H-2,₆anil, *J* = 1,8); 7,53 (t, 2H, H-5_{Ph}, *J* = 7,6); 7,45 (d, 2H, H-4_{Ph}, *J* = 7,6); 7,04 (d, 4H, H-3,₅pir, *J* = 7,1); 5,56 (s, 4H, CH₂N⁺); 3,44 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,20 (C-4_{pir}); 145,27 (C-1_{anil}); 142,86 (C-2,₆pir); 140,08 (C-1_{Ph}); 136,11 (C-3_{Ph}); 135,34 (C-3,₅anil); 129,70 (C-5_{Ph}); 128,33 (C-4_{anil}); 127,55 (C-4_{Ph}); 127,14 (C-6_{Ph}); 127,07 (C-2_{Ph}); 125,97 (C-2,₆anil); 109,53 (C-3,₅pir); 59,65 (CH₂N⁺); 40,59 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C₃₈H₃₂N₄Cl₄Br (M – Br)⁺ 763,0564; encontrado: 763,0563. Análisis para C₃₈H₃₂N₄Cl₄Br₂·0,1H₂O. Calcd.: C 53,81; H 3,81; N 6,60%. Encontrado: C 53,41; H 4,19; N 6,25%.

Compuesto 5 (código RSM964A): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolinio].

La mezcla de 4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina (212 mg, 0,78 mmol) y el 3,3'-bis(bromometil)benceno (134 mg, 0,39 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona, EtOAc y Et₂O, el compuesto 5 se obtuvo puro como sólido amarillento (134 mg, 40%); p. f.: 217-218 °C. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,24 (d, *J* = 7,4, 2H, H-2_{quin}); 8,18 (d, *J* = 8,9, 2H, H-8_{quin}); 7,84 (s, 2H, H-2_{Ph}); 7,63 (d, *J* = 7,5, 2H, H-5_{quin}); 7,56-7,43 (m, 18H, H-5,₆Ph, H-2,₃,5,₆anil, H-3,₆,7_{quin}); 7,23 (d, *J* = 7,4, 2H, H-4_{Ph}); 6,08 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3,74 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157,87 (C-4_{quin}); 147,46 (C-2_{quin}); 146,42 (C-1_{anil}); 140,03 (C-1_{Ph}); 138,83 (C-8_{aquin}); 135,61 (C-3_{Ph}); 133,50 (C-7_{quin}); 131,69 (C-4_{anil}); 130,27 (C-3,₅anil); 129,62 (C-5_{Ph}); 127,35 (C-6_{Ph}); 127,18 (C-2,₆anil); 126,73 (C-6_{quin}); 126,09 (C-4_{Ph}); 125,87 (C-5_{quin}); 125,67 (C-2_{Ph}); 119,65 (C-4_{aquin}); 119,14 (C-8_{quin}); 107,10 (C-3_{quin}); 57,28 (N⁺-CH₂); 44,94 (Me). HRMS

(m/z): Calcd. para $C_{46}H_{38}N_4Cl_2Br_2 [(M - Br)]^+$ 795,1657. Encontrado: 795,1656. Análisis para $C_{46}H_{38}N_4Cl_2Br_2 \cdot 3H_2O$. Calcd.: C 59,31; H 4,76; N 6,01%. Encontrado: C 59,24; H 4,70; N 5,65%.

5 **Compuesto 6 (código RSM820C): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-3,3'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-N-metilanilino)-7-cloroquinolinio].**

La mezcla de 7-cloro-4-(4-cloro-N-metilanilino)quinolina (300 mg, 0,98 mmol) y el 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (168 mg, 0,49 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona y $CHCl_3$, el producto sólido se purificó por recristalización de EtOH o EtOH/MeOH, después de adicionar Et_2O hasta turbidez. El compuesto 6 se obtuvo como sólido amarillento (154 mg, 45%); p. f.: 220-221 °C. 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,19 (d, $J = 7,5$, 2H, H-2_{quin}); 8,29 (d, $J = 1,7$, 2H, H-8_{quin}); 7,85 (s, 2H, H-2_{Ph}); 7,64 (d, $J = 7,2$, 2H, H-5_{quin}); 7,57-7,45 (m, 16H, H-5,6_{Ph}, H-2,3,5,6_{anil}, H-3,6_{quin}); 7,25 (d, $J = 7,7$, 2H, H-4_{Ph}); 6,08 (s, 4H, N^+-CH_2); 3,73 (s, 6H, Me). ^{13}C -RMN (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ 157,68 (C-4_{quin}); 148,01 (C-2_{quin}); 146,14 (C-1_{anil}); 140,14 (C-1_{Ph}); 139,85 (C-8a_{quin}); 138,48 (C-7_{quin}); 135,51 (C-3_{Ph}); 132,11 (C-4_{anil}); 130,50 (C-3,5_{anil}); 129,80 (C-5_{Ph}); 129,45 (C-6_{Ph}); 127,32 (C-2,6_{anil}); 126,89 (C-6_{quin}); 126,12 (C-4_{Ph}); 125,91 (C-5_{quin}); 125,82 (C-2_{Ph}); 118,48 (C-8_{quin}); 118,35 (C-4a_{quin}); 107,38 (C-3_{quin}); 57,14 (N^+-CH_2); 45,18 (Me). HRMS (m/z): Calcd. para $C_{46}H_{36}N_4Cl_4Br_2 [(M - HBr - Br)]^+$ 783,1616. Encontrado: 783,1616. Análisis para $C_{46}H_{36}N_4Cl_4Br_2 \cdot 1,5H_2O$. Calcd.: C 56,76; H 4,04; N 5,76%. Encontrado: C 56,72; H 4,18; N 5,71%.

25 **Compuesto 7 (código RSM932A): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-4,4'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-N-metilanilino)quinolinio].**

La mezcla de 4-(4-cloro-N-metilanilino)quinolina (240 mg, 0,89 mmol) y el 4,4'-bis(bromometil)bifenilo (152 mg, 0,44 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona, el compuesto 7 se obtuvo puro como sólido amarillento (121 mg, 30%); p. f.: 255-257 °C. 1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,19 (d, $J = 7,4$, 2H, H-2_{quin}); 8,12 (d, $J = 8,9$, 2H, H-8_{quin}); 7,83 (pst, $J = 7,5$, 2H, H-7_{quin}); 7,66 (d, $J = 8,2$, 2H, H-5_{quin}); 7,55 (d, $J = 8,8$, 4H, H-3,5_{anil}); 7,44 (d, $J = 8,9$,

4H, H-2,6_{anil}); 7,56-7,39 (m, 12H, H-2,3,5,6_{Ph}, H-3_{quin}, H-6_{quin}); 6,05 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3,73 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,86 (C-4_{quin}); 147,41 (C-2_{quin}); 146,40 (C-1_{anil}); 139,11 (C-1_{Ph}); 138,78 (C-8a_{quin}); 134,30 (C-4_{Ph}); 133,47 (C-7_{quin}); 131,69 (C-4_{anil}); 130,26 (C-3,5_{anil}); 127,34 (C-3,5_{Ph});
 5 127,18 (C-2,6_{anil}), (C-2,6_{Ph}); 127,08 (C-6_{quin}); 126,08 (C-5_{quin}); 119,65 (C-4a_{quin}); 119,12 (C-8_{quin}); 107,06 (C-3_{quin}); 56,94 (N⁺-CH₂); 44,94 (Me). HRMS (m/z): Calcd. para C₄₆H₃₈N₄Cl₂Br₂ [(M - Br)]⁺ 795,1657. Encontrado: 795,1658. Análisis para C₄₆H₃₈N₄Cl₂Br₂·2H₂O. Calcd.: C 60,48; H 4,63; N 6,13%. Encontrado: C 60,06; H 4,48; N 5,87%.

10

Compuesto 8 (código RSM824B): Dibromuro de 1,1'-(bifenilo-4,4'-diilmetilén)bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino)-7-cloroquinolinio].

La mezcla de 7-cloro-4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina (300 mg, 0,98 mmol) y el 4,4'-bis(bromometil)bifenilo (168 mg, 0,49 mmol) en butanona seca
 15 (100 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona, el compuesto 8 se obtuvo puro como sólido amarillento (195 mg, 48%); p. f.: 276-277 °C. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,14 (d, *J* = 7,4, 2H, H-2_{quin}); 8,23 (d, *J* = 1,6, 2H, H-8_{quin}); 7,73 (d, *J* = 8,3, 2H, H-5_{quin}); 7,69 (d, *J* = 8,4, 4H, H-2,6_{Ph}); 7,56 (d, *J* = 8,8, 4H, H-3,5_{anil}); 7,46 (d, *J* = 8,9, 4H, H-2,6_{anil}); 7,50-7,46 (m, 6H, H-6_{quin}, H-3_{quin}); 7,41 (d, *J* = 8,4, 4H, H-3,5_{Ph}); 6,04 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3,73(s, 6H, Me). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157,69 (C-4_{quin}); 147,98 (C-2_{quin}); 146,13 (C-1_{anil}); 139,82 (C-8a_{quin}); 139,21 (C-1_{Ph}); 138,51 (C-7_{quin}); 134,22 (C-4_{Ph}); 132,14 (C-4_{anil}); 130,50 (C-3,5_{anil}); 129,45 (C-2,6_{anil}); 127,54 (C-3,5_{Ph}); 127,33 (C-6_{quin}); 127,23 (C-2,6_{Ph}); 126,52 (C-5_{quin});
 20 = 118,47 (C-8_{quin}); 118,35 (C-4a_{quin}); 107,33 (C-3_{quin}); 56,83 (N⁺-CH₂); 45,19 (Me). HRMS (m/e): Calcd. para C₄₆H₃₆N₄Cl₄Br₂ [(M-HBr-Br)]⁺ 783,1616. Encontrado: 783,1614. Análisis para C₄₆H₃₆N₄Cl₄Br₂. Calcd.: C 58,38; H 3,83; N 5,92%. Encontrado: C 58,73; H 3,96; N 5,74%.

Compuesto 9 (código RSM936A): Dibromuro de 1,1'-[etilénbis(benceno-1,4-diilmetilén)]bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolinio].

La mezcla de 4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina (204 mg, 0,76 mmol) y el 4,4'-bis(bromometil)bibencilo (140 mg, 0,37 mmol) en butanona seca (40 mL)

se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona y CHCl_3 , el compuesto 9 se obtuvo puro como sólido amarillento (70 mg, 20%); p. f.: 212-214 °C. ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,19 (d, $J = 7,4$, 2H, H-2_{quin}); 8,10 (d, $J = 8,9$, 2H, H-8_{quin}); 7,82 (pst, $J = 7,5$, 2H, H-7_{quin}); 7,54 (d, $J = 8,8$, 4H, H-3,5_{anil}); 7,44 (d, $J = 8,9$, 4H, H-2,6_{anil}); 7,52-7,39 (m, 6H, H-3_{quin}, H-5_{quin}, H-6_{quin}); 7,24 (s, 8H, H-2,3,5,6_{Ph}); 5,98 (s, 4H, N^+-CH_2); 3,73 (s, 6H, Me); 2,80 (s, 4H, CH_2 -Ph). ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 157,80 (C-4_{quin}); 147,34 (C-2_{quin}); 146,44 (C-1_{anil}); 141,55 (C-1_{Ph}); 138,74 (C-8_{aquin}); 133,36 (C-7_{quin}); 132,32 (C-4_{Ph}); 131,63 (C-4_{anil}); 130,25 (C-3,5_{anil}); 128,79 (C-3,5_{Ph}); 127,26 (C-6_{quin}); 127,17 (C-2,6_{anil}); 126,74 (C-2,6_{Ph}); 126,04 (C-5_{quin}); 119,66 (C-4_{aquin}); 119,19 (C-8_{quin}); 107,06 (C-3_{quin}); 57,10 (N^+-CH_2); 44,93 (Me); 36,22 (CH_2 -Ph). HRMS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Br}_2[(\text{M} - \text{Br})]^+$ 823,1970. Encontrado: 823,1970. Análisis para $\text{C}_{48}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{Cl}_2\text{Br}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$. Calcd.: C 62,42; H 4,80; N 6,07%. Encontrado: C 62,29; H 4,59; N 6,09%.

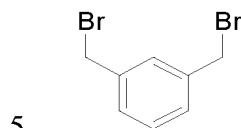
15

Compuesto 10 (código RSM828B): Dibromuro de 1,1'-[etilénbis(benceno-1,4-diilmetilén)]bis[4-(4-cloro-*N*-metilanilino)-7-cloroquinolinio].

La mezcla de 7-cloro-4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina (300 mg, 0,98 mmol) y el 4,4'-bis(bromometil)bibencilo (182 mg, 0,49 mmol) en butanona seca (40 mL) se calentó en tubo cerrado a 100 °C durante 72 h. Tras filtración y lavado profundo con butanona, el compuesto 10 se obtuvo puro como sólido amarillento (229 mg, 48%); p. f.: 256-257 °C. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,11 (d, $J = 7,4$, 2H, H-2_{quin}); 8,18 (d, $J = 1,5$, 2H, H-8_{quin}); 7,55 (d, $J = 8,8$, 4H, H-3,5_{anil}); 7,46 (d, $J = 8,8$, 4H, H-2,6_{anil}); 7,56-7,44 (m, 6H, H-3_{quin}, H-5_{quin}, H-6_{quin}); 7,24 (s, 8H, H-2,3,5,6_{Ph}); 5,97 (s, 4H, N^+-CH_2); 3,72 (s, 6H, Me); 2,82 (s, 4H, CH_2 -Ph). ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 157,63 (C-4_{quin}); 147,91 (C-2_{quin}); 146,16 (C-1_{anil}); 141,74, 139,75 y 138,88 (C-7_{quin}, C-8_{aquin} y C-4_{Ph}); 132,20 (C-4_{anil}); 132,08 (C-1_{Ph}); 130,50 (C-3,5_{anil}); 129,39 (C-6_{quin}); 128,99 (C-3,5_{Ph}); 127,32 (C-2,6_{anil}); 126,90 (C-2,6_{Ph}); 126,48 (C-5_{quin}); 118,55 (C-8_{quin}); 118,35 (C-4_{aquin}); 107,32 (C-3_{quin}); 57,02 (N^+-CH_2); 45,17 (Me); 36,33 (CH_2 -Ph). HRMS (m/z): Calcd. para $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Cl}_4\text{Br}_2[(\text{M}-\text{HBr}-\text{Br})]^+$ 811,1927. Encontrado: 811,1926. Análisis para $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Cl}_4\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Calcd.: C 57,05; H 4,39; N 5,54%. Encontrado: C 57,14; H 4,07; N 5,46%.

PREPARACIÓN DE REACTIVOS

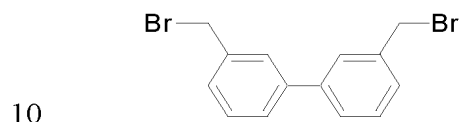
El compuesto α,α' -dibromo-*m*-xileno es comercial y suministrado por Sigma-Aldrich Química S. A. con domicilio en Avenida Valdelaparra No. 51-53, 28100 Alcobendas (Madrid).



α,α' -Dibromo-*m*-xileno

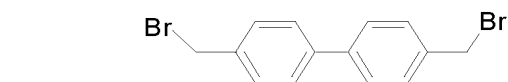
Las siguientes sustancias de partida se prepararon por medio de los métodos descritos en las respectivas referencias

1.- 3,3'-Bis(bromometil)bifenilo



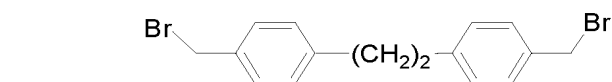
Werner, W. *J. Org. Chem.* **17**, 523-528 (1952)

2.- 4,4'-Bis(bromometil)bifenilo



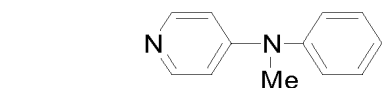
Szendey, G. L., Munnes, S. *Chem. Ber.* **94**, 38-42 (1961); Staab, H. A., Haenel, M. *Chem. Ber.* **106**, 2190-2202 (1973)

3.- Bis-*p*-(bromometil)bibencilo

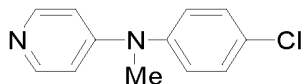


Cram, D. J., Steinberg, J. *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 5691-5704 (1951)

4.- 4-(*N*-Metilanilino)piridina

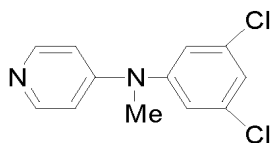


Campos, J., Núñez, M. C., Sánchez, R., Gómez-Vidal, J. A., Rodríguez-González, A., Báñez, M., Gallo, M. Á., Lacal, J. C., Espinosa, A. *Bioorg. & Med. Chem.* **10**, 2215-2231 (2002)

5.- 4-(4-Cloro-*N*-metilanilino)piridina

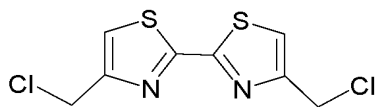
Conejo-García, A., Campos, J., Sánchez, R., Rodríguez-González, A., Lacal, J. C., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Eur. J. Med. Chem.* **38**, 109-116 (2003).

5

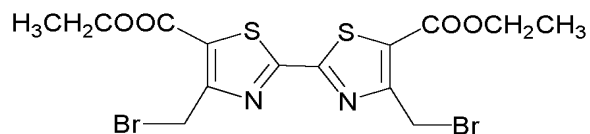
6.- 4-(3,5-Dicloro-*N*-metilanilino)piridina

Este compuesto se preparó a partir del hidrocloruro de 4-cloropiridina y la 4-(3,5-dicloro-*N*-metilanilino)piridina de acuerdo con el procedimiento descrito previamente en: Conejo-García, A., Campos, J., Sánchez, R., Rodríguez-González, A., Lacal, J. C., Gallo, M. Á., Espinosa, A. *Eur. J. Med. Chem.* **38**, 109-116 (2003). Por otra parte, la 3,5-dicloro-*N*-metilanilina se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el siguiente trabajo: Leeson, P. D., Baker, R., Carling, R. W., Curtis, N. R., Moore, K. W., Williams, B. J., Foster, A. C., Donald, A. E., Kemp, J. A., Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* **34**, 1243-1252 (1991).

20

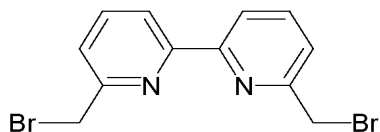
7.- 4,4'-Bis(clorometil)-[2,2']bitiazolilo.

Ref.: Chi, Y. F.; Chu, T. I. *Record (Peking)*, **1**, 45 (1957); *Chem. Abstract*, **52**, 6321 a,b (1957).

8.- 4,4'-Bis(bromometil)-[2,2']bitiazolil-5,5'-dicarboxilato de dietilo

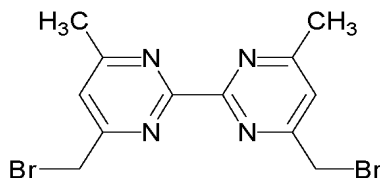
25

Ref.: Lehn, J.-M.; Regnouf de Vains, J.-B. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2209-2212 (1989).

9.- 6,6'-Bis(bromometil)-[2,2']bipiridina

Ref.: Rodríguez-Ubis, J.-C.; Alpha, B.; Plancherel, D.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 2264 (1984).

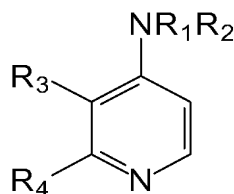
5

10.- 6,6'-Bis(bromometil)-4,4'-dimetil-[2,2']bipirimidinilo

Ref.: Lehn, J.-M.; Regnouf de Vains, J.-B. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2209-2212 (1989).

10 PREPARACIÓN DE NUEVAS SUSTANCIAS DE PARTIDA

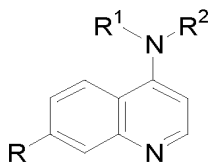
Los compuestos de fórmula VII:

**VII**

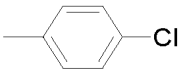
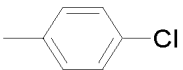
se pueden preparar por reacción del derivado 4-anilina o quinolina con la correspondiente 4-cloro-anilina en ácido acético glacial a reflujo. Tras enfriamiento, la solución se basifica con solución de hidróxido sódico y la suspensión resultante se concentra y purifica posteriormente por cromatografía flash.

15

La obtención de los compuestos de fórmula VIII

**VIII**

20

Intermedio N°.	R ¹	R ²	R
A	Me		H
B	Me		Cl

se ejemplifica a continuación:

Compuesto VIII A

4-(4-Cloro-*N*-metilanilino)quinolina.

- 5 Una solución de la 4-cloroquinolina (5 mmol) y de la 4-cloro-*N*-metilanilina (10 mmol) en ácido acético glacial (15 mL) se calentó a reflujo durante 3 h bajo una corriente de árgon. Tras enfriamiento, la solución se basificó con una solución de NaOH al 10% hasta pH = 10 y la suspensión resultante se concentró al rotavapor y se purificó por medio de la cromatografía
- 10 flash (9:1, CH₂Cl₂:MeOH) para dar la molécula objetivo como un sirupo amarillento (97%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (d, *J* = 8,5, 1H, H-2_{quin}); 7,70 (d, *J* = 8,5, 1H, H-5_{quin}); 7,65 (t, *J* = 7,9, 1H, H-7_{quin}); 7,38 (t, *J* = 8,5, 1H, H-6_{quin}); 7,35 (d, *J* = 7,9, 1H, H-8_{quin}); 7,17 (d, *J* = 8,9, 2H, H-3,5_{anil}); 7,14 (d, *J* = 8,5, 1H, H-3_{quin}); 6,76 (d, *J* = 8,9, 2H, H-2,6_{anil}); 3,45 (s, 6H, Me). ¹³C-RMN (100
- 15 MHz, CDCl₃): δ 153,37 (C-4_{quin}); 151,16 (C-2_{quin}); 150,01 (C-1_{anil}); 148,17 (C-8_{quin}); 135,02 (C-4_{anil}); 130,07 (C-7_{quin}); 129,52 (C-6_{quin}); 129,29 (C-3,5_{anil}); 126,26 (C-4_{quin}); 126,07 (C-5_{quin}); 124,40 (C-8_{quin}); 119,79 (C-2,6_{anil}); 115,08 (C-3_{quin}); 41,75 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C₁₆H₁₃N₂Cl [(M + H)]⁺ 269,0845. Encontrado: 269,0845. Análisis para C₁₆H₁₃N₂Cl. Calcd.: C 71,51; H 4,88; N 10,42%. Encontrado: C 71,60; H 4,71; N 10,33%.
- 20

Compuesto VIII B

7-Cloro-4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina.

- Una solución de la 4,7-dicloroquinolina (5 mmol) y de la 4-cloro-*N*-metilanilina (10 mmol) en ácido acético glacial (15 mL) se calentó a reflujo
- 25 durante 3 h bajo una corriente de árgon. Tras enfriamiento, la solución se basificó con una solución de NaOH al 10% hasta pH = 10 y la suspensión resultante se concentró al rotavapor y se purificó por medio de cromatografía

flash (9:1, CH₂Cl₂:MeOH) para dar el intermedio II como un sirupo amarillento (59%). ¹H-RMN (300 MHz, CH₃OD): δ 8,66 (d, *J* = 7,1, 1H, H-2_{quin}); 7,94 (d, *J* = 2,0, 1H, H-8_{quin}); 7,53 (d, *J* = 8,8, 2H, H-3,5_{anil}); 7,41-7,37 (m, 2H, H-5,6_{quin}); 7,47 (d, *J* = 8,8, 2H, H-2,6_{anil}); 7,32 (d, *J* = 7,1, 2H, H-3_{quin}); 3,76 (s, 3H, Me). ¹³C-RMN (75 MHz, CH₃OD): δ 159,86 (C-4_{quin}); 147,63 (C-7_{quin}); 143,86 (C-2_{quin}); 141,46 (C-1_{anil}); 140,56 (C-8a_{quin}); 135,02 (C-4_{anil}); 132,01 (C-3,5_{anil}); 129,92 (C-6_{quin}); 128,58 (C-2,6_{anil}); 127,98 (C-5_{quin}); 120,56 (C-8_{quin}); 118,71 (C-4a_{quin}); 107,38 (C-3_{quin}); 45,74 (Me). HRMS (*m/z*): Calcd. para C₁₆H₁₂N₂Cl₂ [(M + H)]⁺ 303,0456. Encontrado: 303,0456. Análisis para C₁₆H₁₂N₂Cl₂. Calcd.: C 63,38; H 3,99; N 9,24%. Encontrado: C 63,46; H 3,71; N 9,17%.

ENSAYOS *EX VIVO* DE LA ACTIVIDAD DE LA CHOK HUMANA

Para los ensayos *ex vivo* se utilizó colina quinasa recombinante expresada en *E. coli* en el ensayo del tampón (100 mM Tris-HCl pH 8.0, 100 mM MgCl₂, 10 mM ATP y 200 μM de colina en presencia de cloruro de metil[¹⁴C]-colina (50-60 μCi/mmol). Las reacciones se llevaron a cabo a 37° C durante 30 min y se detuvieron con ácido tricloroacético enfriado al hielo a una concentración final del 16%. Las muestras se lavaron con éter dietílico saturado con agua y se liofilizaron. Los derivados hidrofílicos de la colina se resolvieron en placas de cromatografía de capa fina según un procedimiento descrito [Ramírez, A., Penalva, V., Lucas, L., Lacal, J.C. *Oncogene* 21, 937-946 (2002)].

Estos ensayos se realizaron con los compuestos 1-10 de la invención así como con los compuestos EC1-EC6, compuestos conocidos del estado de la técnica, concretamente de la patente ES 2 117 950. Los resultados se resumen en la tabla II.

ENSAYOS DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

Las células HT-29 se sembraron en placas de 24 pocillos (35 x 10³ células/pocillo) y se incubaron durante 24 h. A continuación, las células se trataron con diferentes concentraciones de los inhibidores de ChoK en el medio de cultivo habitual. Tres días más tarde, los pocillos se aspiraron y se adicionaron tanto medio fresco como más cantidad de fármaco, y las células se mantuvieron durante 3 días más. La cuantificación de las células que quedan

en cada pocillo se llevó a cabo mediante el método de Cristal Violeta [Gillies, R. J., Didier, N., Denton, M. *Anal. Biochem.* **159**, 109-113 (1986)], con algunas modificaciones [Hernández-Alcoceba, R., Saniger, L., Campos, J., Núñez, M. C., Khaless, F., Gallo, M. Á., Espinosa, A., Lacal, J. C. *Oncogene*, **15**, 2289-2301 (1997)]. Brevemente, las células se lavaron con el tampón TD y se fijaron con glutaraldehído al 1% durante 15 min. Tras lavado de nuevo con TD, los núcleos celulares se colorearon con Cristal Violeta al 0.1% durante al menos 30 min y se lavaron 3 veces con agua destilada. El colorante adsorbido se resuspendió en ácido acético al 10%, y se determinó la absorbancia a 595 nm en un espectrómetro. Los resultados obtenidos se resumen en forma de un valor de CI_{50} , es decir, la concentración del compuesto que se requiere para producir una inhibición del 50%; Este valor se determina mediante ajuste iterativo de la curva. Se determinaron dos valores para cada punto de la curva, el experimento se repitió dos o tres veces y se estimaron los valores medios. En los pocos casos en los que los dos valores diferían más del 50%, se llevó a cabo una tercera experiencia para determinar el valor real. El valor de CI_{50} como medida de la potencia se utiliza para relacionar la actividad biológica de los compuestos con su estructura química.

Estos ensayos se realizaron con los compuestos 1-10 de la invención así como con los compuestos EC1-EC6, compuestos conocidos del estado de la técnica, concretamente de la patente ES 2 117 950. Los resultados se resumen en la tabla II.

ENSAYOS DE TOXICIDAD

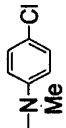
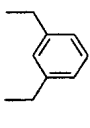
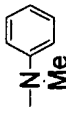
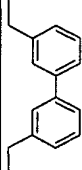
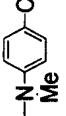
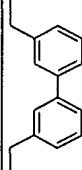
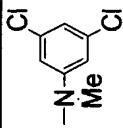
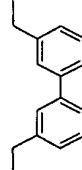

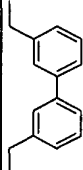

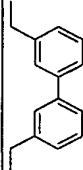
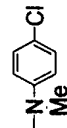
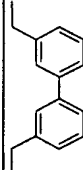
Los ensayos de toxicidad se llevaron a cabo en ratones Balb C de un mes de edad y aproximadamente 25-30 gramos de peso al inicio del experimento. Los ratones fueron inoculados con diferentes cantidades de cada compuesto en un rango de 0,1 mg/kg hasta 25 mg/kg, en dosis diarias durante cinco días consecutivos. Tras las cinco dosis, los ratones dejaron descansar durante nueve días y tanto la supervivencia como el estado general se analizaron, poniendo especial atención en los efectos sobre pelaje, comportamiento, hábitos alimentarios y peso. Las dosis que supusieron un 50% de mortalidad se registraron como las correspondientes CI_{50} de toxicidad. Los

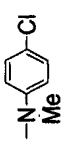
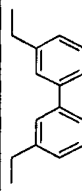
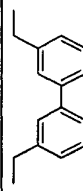

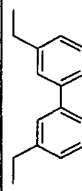
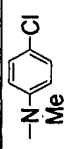
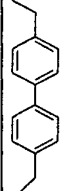
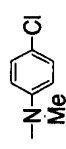
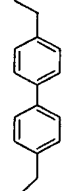
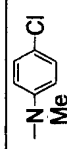
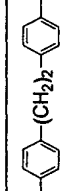
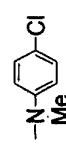
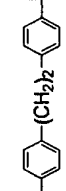

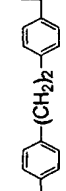
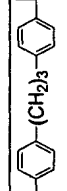
resultados obtenidos con los nuevos compuestos, demuestran una clara mejora de la actividad al reducirse su toxicidad, medida por sus correspondientes CI_{50} .

Estos ensayos se realizaron con los compuestos 1-10 de la invención así como con los compuestos EC1-EC6, compuestos conocidos del estado de la técnica, concretamente de la patente ES 2 117 950. Los resultados se resumen en la tabla II.

La siguiente tabla II resume los resultados obtenidos en los ensayos realizados.

Tabla II

Nº	Código	R ₃ , R ₄ *	NR ₁ R ₂	A	Cl ₅₀ ex vivo (µM)	Cl ₅₀ HT-29 (µM)	Cl ₅₀ toxicidad (mg/Kg)
1	ACG560B	H, H			5,7	3,3	17,5
2	ACG416B	H, H			0,42	2,2	13,6
3	ACG548B	H, H			1,9	1,9	20
4	ACG604A	H, H			2,6	1,8	16,7
EC1	ACG516B	H, H			5,8	2,6	12,5
EC2	ACG492A	H, H			1,9	1,6	11,5
5	RSM964A	-(CH=CH) ₂ -			1,3	1,6	>25

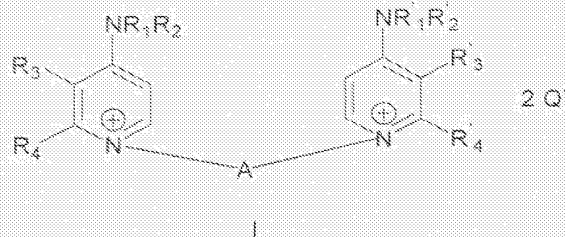
6	RSM820C	$-\text{C}^5\text{H}=\text{C}^6\text{H}-$ $\text{C}^7\text{Cl}=\text{C}^8\text{H}-$			5,70	1,90	>20
EC3	RSM856B	$-\text{C}^5\text{H}=\text{C}^6\text{H}-$ $\text{C}^7\text{Cl}=\text{C}^8\text{H}-$	-NMe ₂		9,60	0,70	2,9
EC4	RSM1076A	$-\text{C}^5\text{H}=\text{C}^6\text{H}-$ $\text{C}^7\text{Cl}=\text{C}^8\text{H}-$			1,20	0,40	10
7	RSM932A	$-(\text{CH}=\text{CH})_2-$			2,0	1,2	12,5
8	RSM824B	$-\text{C}^5\text{H}=\text{C}^6\text{H}-$ $\text{C}^7\text{Cl}=\text{C}^8\text{H}-$			11,4	1,2	15
9	RSM936A	$-(\text{CH}=\text{CH})_2-$			4,8	0,7	16,7
10	RSM828B	$-\text{C}^5\text{H}=\text{C}^6\text{H}-$ $\text{C}^7\text{Cl}=\text{C}^8\text{H}-$			5,70	0,80	12,5
EC5	RSM1084A	$-\text{C}^5\text{H}=\text{C}^6\text{H}-$ $\text{C}^7\text{Cl}=\text{C}^8\text{H}-$			1,00	0,20	7,5
EC6	JC/947A	H, H	-NMe ₂		22	2,5	0,3

* R₃ y R₄ pueden significar bien cada uno un hidrógeno o bien ambos formar un único radical.

De los datos de la tabla II se aprecia que los compuestos de la presente invención presentan una apreciable menor toxicidad que los compuestos de la patente ES 2 117 950, mientras que mantienen valores similares o incluso superiores de actividad antiproliferativa frente a células derivadas de tumores en cultivo y de actividad antitumoral *in vivo*, frente a tumores humanos inoculados en ratones inmunodeprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que presenta la fórmula general I:



5 donde,

Q^- representa la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente apropiado;

R_1 y R'_1 representan, independientemente uno del otro, un radical seleccionado del grupo formado por H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo o alcoxilo;

R_2 y R'_2 representan, independientemente uno del otro, un radical arilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino o alcoxilo;

R_3 y R'_3 representan, independientemente uno del otro, bien un radical seleccionado del grupo formado por H, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcoxilo y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con R_4 y R'_4 respectivamente, e independientemente los unos de los otros, un radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino o alcoxilo;

R_4 y R'_4 representan, independientemente uno del otro, bien un radical seleccionado del grupo formado por H, y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcoxilo, o bien conjuntamente con R_3 y R'_3 respectivamente, e independientemente los unos de los otros, un radical $-CH=CH-CH=CH-$ opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino o alcoxilo; y

A representa un grupo espaciador

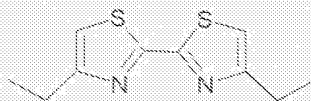
30

2. Un compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque el espaciador A presenta una fórmula seleccionada de entre:



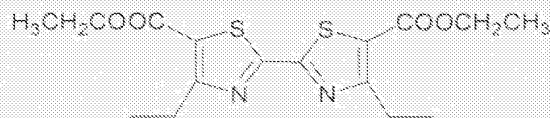
II

5 donde m, n y p representan números enteros que pueden tener los siguientes valores: m = 0, 1; n = 0, 1-10; p = 0, 1; con la condición que m, n y p no tomen el valor de cero al mismo tiempo;

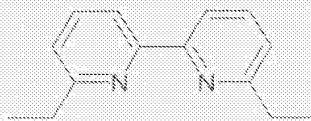


III

10

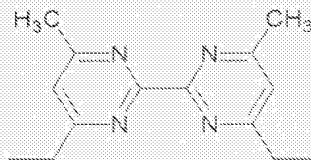


IV



V

15














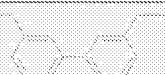








VI

20

3. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque R_2 y R'_2 representan, independientemente uno del otro, un radical fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino y alcoxilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3 caracterizado porque R_1 y R'_1 representan un radical metilo, y porque R_2 y R'_2 representan independientemente uno del otro un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno.
5. Un compuesto según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque tanto R_3 y R_4 como R'_3 y R'_4 representan conjuntamente, si bien independientemente los unos de los otros, un radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes halógeno.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque presenta los siguientes sustituyentes:

Nº	R ₃ , R ₄ *	NR ₁ R ₂	A	Código
1	H, H			ACG560B
2	H, H			ACG416B
3	H, H			ACG548B
4	H, H			ACG604A
5	-(CH=CH) ₂ -			RSM964A
6	-C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM820C
7	-(CH=CH) ₂ -			RSM932A
8	-C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM824B
9	-(CH=CH) ₂ -			RSM936A
10	-C ⁵ H=C ⁶ H- C ⁷ Cl=C ⁸ H-			RSM828B

* R₃ y R₄ pueden significar bien cada uno un hidrógeno o bien ambos formar un único radical.

7. Un compuesto según la reivindicación 6 caracterizado porque Q representa Br (bromuro) ó F_6P (hexafluorofosfato).

5 8. Una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto definido en las reivindicaciones 1 a 7.

9. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en medicina, en particular para su uso en el tratamiento del cáncer, para el tratamiento antiviral, antiparasitario y antifúngico.

10

10. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento del cáncer de mama, pulmón, colorrectales y páncreas.

15

11. Empleo de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 en la elaboración de un medicamento, en particular para el tratamiento del cáncer, para el tratamiento antiviral, antiparasitario y antifúngico.

20

12. Empleo de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama, pulmón, colorrectales y páncreas

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar:

25

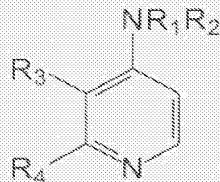
a) el derivado heterocíclico correspondiente de fórmula VII y el derivado dihalogenado AX_2 (donde X representa al átomo de halógeno: Cl, Br o I) en cantidades molares 2:1 en un disolvente orgánico o bien,

30

b) el derivado heterocíclico correspondiente de fórmula VII y el derivado dihalogenado AX_2 (donde X representa al átomo de halógeno: Cl, Br o I) en una relación molar 1:1 en un disolvente orgánico, para rendir un producto monocuaternizado, que se hace reaccionar de nuevo con otra molécula distinta de derivado

heterocíclico, en una relación molar 1:1, utilizando un disolvente orgánico más polar que el primero.

14. Un compuesto que presenta la fórmula general VII:



VII

donde,

R_1 representa un radical seleccionado del grupo formado por H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo o alcóxido;

R_2 representa un radical arilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino o alcóxido

R_3 representa bien un radical seleccionado del grupo formado por H, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alcóxido y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcóxido, o bien conjuntamente con R_4 un radical $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo,

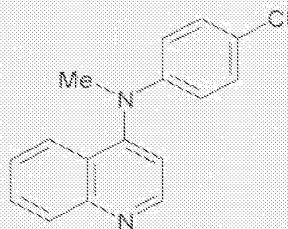
C_{1-6} , alquilo, amino o alcóxido;

R_4 representa bien un radical seleccionado del grupo formado por H, y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino o alcóxido, o bien conjuntamente con R_3 un radical

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ opcionalmente sustituido por halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, amino o alcóxido.

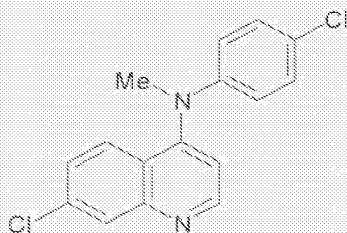
35

15. Compuestos según la reivindicación 14 que presentan las fórmulas:
4-(4-Cloro-*N*-metilanilino)quinolina



VIII A

5 y 7-Cloro-4-(4-cloro-*N*-metilanilino)quinolina



VIII B.

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2005/070002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ C07D 213/74, A61K 31/14, A61P 31/00, 33/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ C07 D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY, BEILSTEIN, HCAPLUS, CIBEPAT, EPODOC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CAMPOS, J. y col. Anticancer bisquaternary heterocyclic compounds : a racional design. Fármaco. 2003, Volume 58, Nº 3, pages 221-229, ISSN 0014-827X. Page 224, Table 2, component 3k with RN 468742-50-9; page 228 "concluding remarks".	1-4, 8-12
X	CONEJO-GARCIA, A. y col. Choline kinase inhibitory effect and antiproliferative activity of new 1,1',1''-(benzene-1,3,5-triylmethylene) tris {4-[(disubstituted) amino] pyridinium} tribromides. European Journal of Medicinal Chemistry. 2003, Volume 38, Nº 1, pages 109-116, ISSN 0223-5234. Page 110, Table I, component 5 with RN 556795-28-9. Page 110, Table I, components 9, 10 & 11 with RN 556795-32-5, 556795-33-6, 556795-34-7. Page 111-112, Chemistry.	1-4, 8-13
X	CAMPOS, J. y col. Quantitative structure-activity relationships for a series of symmetrical bisquaternary anticancer compounds. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2002, Volume 10, Nº 7, pages 2215-2231, ISSN 0968-0896. Page 2220, Table 5, composed with RN 468742-49-6, 468742-50-9, 468742-51-0. Page 2224, 2º paragraph.	1-4, 8-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 April 2005 (08/04/05)

Date of mailing of the international search report

06 May 2005 (06/05/05)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Facsimile No.

Nº de fax 34 91 3495304

Authorized officer

E. Albarrán Gómez

Telephone No.

+ 34 91 3495595

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2005/070002

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>GALANAKIS D. y col. Synthesis and Quantitative Structure-Activity. Relationship of Dequalinium Analogs as K⁺ Channel Blockers: Investigations on the Role of the Substituent at Position 4 of the Quinoline Ring. Journal of Medicinal Chemistry 1995, Vol. 38, N° 18, pages 3536-46, ISSN 0022-2623. Composed with RN 167277-01-2, page 3537.</p>	14
X	<p>EP326331 A (ELY LILLY & Co.) 02.08.1989. Page 17, composed 106 with RN 124496-15-7.</p>	14
X	<p>EP 56766 A (RHONE-POULENC SANTE) 28.07 1982 Composed with RN 83674-19-5.</p>	14
X	<p>JP 37007238 (SHIONOGI & Co.) 05.07.1962. Composed</p>	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2005/070002

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 326331 A	08.02.1989	FI 94522 C DK 37189 A AU 624594 B CN 1034204 C BR 8900364 A JP 2675119 B HU 206435 B ZA 8900627 A NZ 227732 A US 5114939 A IL 89026 A US 5294622 A EG 18804 A CA 1335995 C TR 28787 A KR 131326 B1 AT 216369 T DE 68929391 D ES 2171388 T	25.09.1995 30.07.1989 18.06.1992 12.03.1997 19.09.1989 12.11.1997 30.11.1992 27.12.1989 26.10.1990 19.05.1992 21.02.1993 15.03.1994 29.09.1994 20.06.1995 11.03.1997 17.04.1998 15.05.2002 23.05.2002 16.09.2002
EP 0056766 A1	28.07.1982	IE 51957 B1 DK 148805 C FR 2498187 A1 JP 57171973 A ZA 8200277 A US 4421920 A AT 7492 T DE 3260150 D CA 1171861 A1 HU 184985 B IN 158327 A1 KR 8701921 B1	29.04.1987 01.04.1986 23.07.1982 22.10.1982 24.11.1982 20.12.1983 15.06.1984 20.06.1984 31.07.1984 28.11.1984 18.10.1986 22.10.1987
JP 37007238	05.07.1962	NONE	

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 2005/070002

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 213/74, A61K 31/14, A61P 31/00, 33/00, 35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07 D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

REGISTRY, BEILSTEIN, HCAPLUS, CIBEPAT, EPODOC

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	CAMPOS, J. y col. Anticancer bisquaternary heterocyclic compounds : a rational design. Fármaco. 2003, Volumen 58, N° 3, páginas 221-229, ISSN 0014-827X. Página 224, Tabla 2, compuesto 3k con RN 468742-50-9; página 228 "concluding remarks".	1-4, 8-12
X	CONEJO-GARCIA, A. y col. Choline kinase inhibitory effect and antiproliferative activity of new 1,1',1''-(benzene-1,3,5-triylmethylene) tris {4-[(disubstituted) amino] pyridinium} tribromides. European Journal of Medicinal Chemistry. 2003, Volumen 38, N° 1, páginas 109-116, ISSN 0223-5234. Página 110, tabla I, compuesto 5 con RN 556795-28-9. Página 110, tabla I, compuestos 9, 10 y 11 con RN 556795-32-5, 556795-33-6, 556795-34-7. Página 111-112, Chemistry.	1-4, 8-13
X	CAMPOS, J. y col. Quantitative structure-activity relationships for a series of symmetrical bisquaternary anticancer compounds. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2002, Volumen 10, N° 7, páginas 2215-2231, ISSN 0968-0896. Página 2220, tabla 5, compuestos con RN 468742-49-6, 468742-50-9, 468742-51-0. Página 2224, 2° párrafo.	1-4, 8-13

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T"

documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y"

documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&"

documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

08 Abril 2005 (08.04.2005)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

6 MAY 2005 06.05.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

E. Albarrán Gómez

N° de teléfono + 34 91 3495595

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ES 2005/070002

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	GALANAKIS D. y col. Synthesis and Quantitative Structure-Activity. Relationship of Dequalinium Analogs as K ⁺ Channel Blockers: Investigations on the Role of the Substituent at Position 4 of the Quinoline Ring. Journal of Medicinal Chemistry 1995, Vol. 38, N° 18, páginas 3536-46, ISSN 0022-2623. Compuesto con RN 167277-01-2, página 3537.	14
X	EP326331 A (ELY LILLY & Co.) 02.08.1989. Página 17, compuesto 106 con RN 124496-15-7.	14
X	EP 56766 A (RHONE-POULENC SANTE) 28.07 1982 Compuesto con RN 83674-19-5.	14
X	JP 37007238 (SHIONOGI & Co.) 05.07.1962. Compuesto	14

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 2005/070002

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 326331 A	08.02.1989	FI 94522 C DK 37189 A AU 624594 B CN 1034204 C BR 8900364 A JP 2675119 B HU 206435 B ZA 8900627 A NZ 227732 A US 5114939 A IL 89026 A US 5294622 A EG 18804 A CA 1335995 C TR 28787 A KR 131326 B1 AT 216369 T DE 68929391 D ES 2171388 T	25.09.1995 30.07.1989 18.06.1992 12.03.1997 19.09.1989 12.11.1997 30.11.1992 27.12.1989 26.10.1990 19.05.1992 21.02.1993 15.03.1994 29.09.1994 20.06.1995 11.03.1997 17.04.1998 15.05.2002 23.05.2002 16.09.2002
EP 0056766 A1	28.07.1982	IE 51957 B1 DK 148805 C FR 2498187 A1 JP 57171973 A ZA 8200277 A US 4421920 A AT 7492 T DE 3260150 D CA 1171861 A1 HU 184985 B IN 158327 A1 KR 8701921 B1	29.04.1987 01.04.1986 23.07.1982 22.10.1982 24.11.1982 20.12.1983 15.06.1984 20.06.1984 31.07.1984 28.11.1984 18.10.1986 22.10.1987
JP 37007238	05.07.1962	NINGUNO	